

CH 683920 A5

(19)



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11)

CH

683920 A5

(51)

Int. Cl.⁵:

C 07 D
A 61 K

339/04
31/385

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(21) Gesuchsnummer: 3785/92

(22) Anmeldungsdatum: 10.12.1992

(24) Patent erteilt: 15.06.1994

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 15.06.1994

(73) Inhaber:
Marigen S.A., Riehen

(72) Erfinder:
Eugster, Carl, Dr., Riehen
Eugster, Conrad Hans, Prof. Dr., Wallisellen
Forni, Guido, Prof. Dr., Torino (IT)
Haldemann, Walter, Dr., Binningen
Rivara, Giorgio, Prof. Dr., Torino (IT)
Zina, Giuseppe, Prof. Dr., Torino (IT)

(74) Vertreter:
Dr. Walter Haldemann, Riehen

(54) Antitumorale und biotenside Ester.

(57) Antitumorale und biotenside Ester der DL- α -Liponsäure mit Vitamin-D- und Vitamin-E-Verbindungen, sowie mit Ergosterol und mit speziellen Alkoholen; Verfahren zu ihrer Herstellung; spontan dispergierbare Konzentrate, welche solche Ester enthalten, sowie ein therapeutisches Systempräparat, das spontan dispergierbare Konzentrate mit pharmazeutischen Wirkstoffen enthält, werden beschrieben.



CH 683920 A5

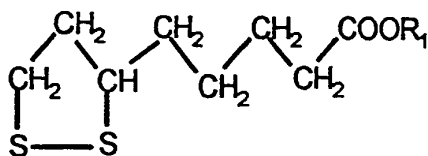
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft antitumorale und biotenside Ester der DL- α -Liponsäure {1,2-Dithio-
lan-3-pentansäure; 6,8-Dithiooctansäure; DL-6,8-Thiooctsäure, δ -[3-(1,2-Dithiacyclopentyl)]pentansäure};
Verfahren zu ihrer Herstellung; spontan dispergierbare Konzentrate, welche solche Ester enthalten, so-
wie ein therapeutisches Systempräparat als Mittel zur Behandlung von Tumoren, das spontan disper-
gierbare Konzentrate mit pharmazeutischen Wirkstoffen enthält.

In der deutschen Offenlegungsschrift No. 4 000 397 A1 werden die Cholesteryl- und Palmitylester
der DL- α -Liponsäure als lipidselektive Antioxydantien beschrieben. Demgegenüber wurde nun überr-
schenderweise gefunden, dass die neu synthetisierten Ester der DL- α -Liponsäure eine sehr gute antitu-
morale Wirkung aufweisen, vorzüglich dann, wenn sie in spontan dispergierbare Konzentrate eingear-
beitet worden sind.

Darüber hinaus wurde gefunden, dass sich die Ester der DL- α -Liponsäure mit speziellen Alkoholen
deutlich besser als Cotenside für die Herstellung von spontan dispergierbaren Mitteln mit pharmazeuti-
schen und kosmetischen Wirkstoffen eignen denn die bislang üblicherweise für diesen Zweck verwen-
deten Verbindungen.

Die neuen antitumoralen und biotensiden Ester der DL- α -Liponsäure mit Vitamin-D- und Vitamin-E-
Verbindungen, sowie mit Ergosterol und mit speziellen Alkoholen entsprechen der allgemeinen Formel
(I):



(I)

worin R₁

Borneyl[endo-(1R)-1,7,7-Trimethyl-bicyclo[2,2,1]heptan-2-yl]

Borneyl[endo-(1S)-1,7,7-Trimethyl-bicyclo[2,2,1]heptan-2-yl]

Citronellyl [3,7-Dimethyl-6-octenyl-1yl; β -Rhodinyll; 2,3-Dihydrogeranyl]

Farnesyl [3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1yl]

Geranyl[(E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1yl]

Menthyl[(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexanyl]

Menthyl[(1R,2S,5S)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexanyl]

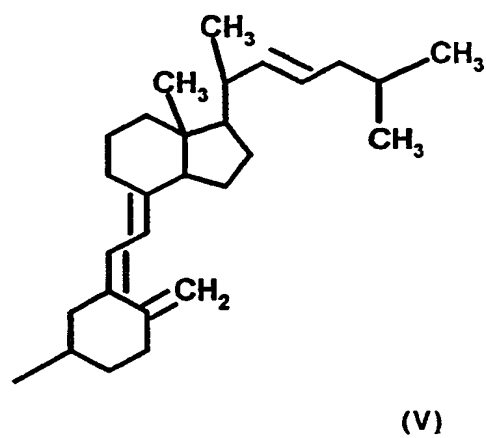
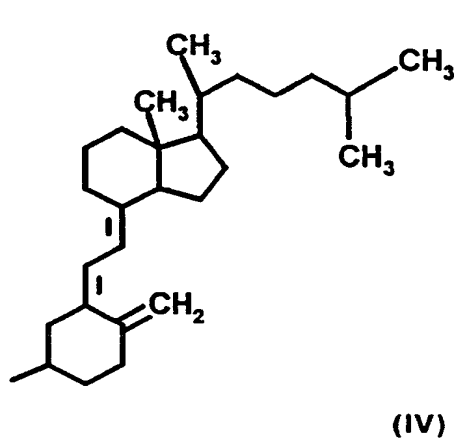
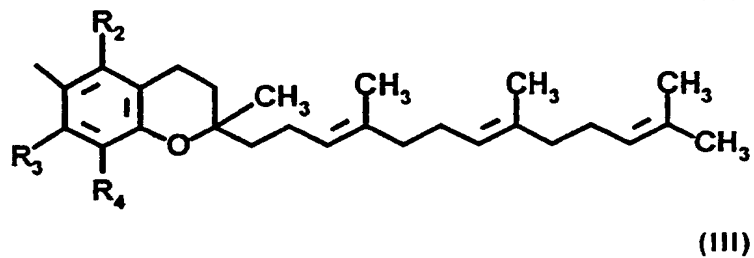
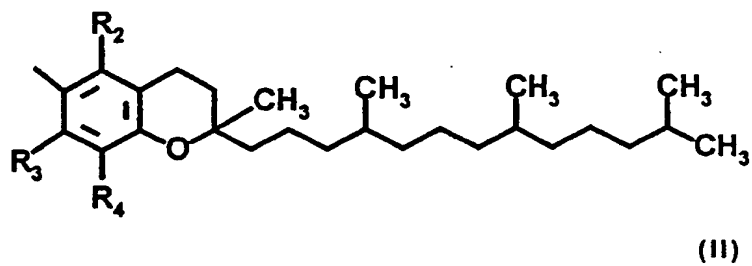
Myrtenyl[(1R)-6,6-Dimethyl-bicyclo[3,1,1]hept-2-en-2-methanyl; (1R)-2-Pinen-10-yl]

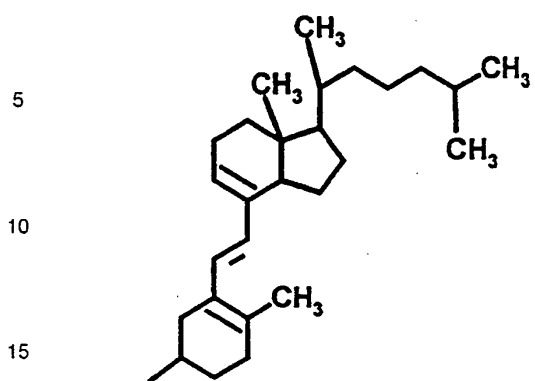
Phytyl[3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1yl]

Isophytyl[3,7,11,15-Tetramethyl-1-hexadecen-1yl]

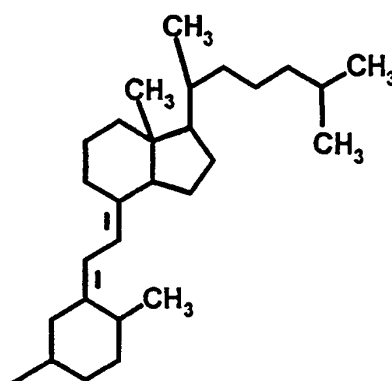
Thymyl [2-Isopropyl-5-methyl-phenyl]

bedeutet oder für eines der Radikale der Formeln (II) bis (VIII) steht:

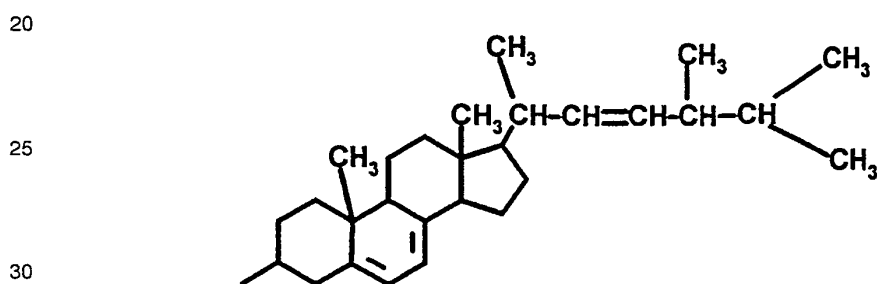




(VI)



(VII)



(VIII)

worin in den Formeln (II) und (III) R_2 , R_3 und R_4 Wasserstoff oder Methyl bezeichnen.

Unter Vitamin-D-Verbindungen sind folgende Verbindungen zu verstehen:

Cholecalciferol: (5Z, 7E)-(3S)-9,10-seco-5,7,10 (19)-cholestatrien-3-ol

25-Hydroxycholecalciferol[Calcidiol]:

(5Z, 7E)-(3S)-9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatrien-3,25-diol

1 α -Dihydroxy-cholecalciferol[Calcitriol]:

(5Z, 7E)-(1S,3R)-9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatrien-1,3,25-triol Ergocalciferol[Calcio]:

(5Z, 7E, 22E)-(3S)-9,10-seco-5,7,10(19),22-Ergostatetraen-3-ol

Tachysterol: (6E)-(3S)-9,10-seco-5, (10)-6,8-cholestatrien-3-ol

Dihydrotachysterol: (5E, 7E)-(3S, 10S)-9,10-seco-5,7-cholestatrien-3-ol

Unter Vitamin-E-Verbindungen sind alle Tocol- und Tocotrienolverbindungen, wie z.B.:

Tocol[2-Methyl-2(4,8,12-Trimethyltridecyl)chroman-6-ol]

α -Tocopherol[5,7,8-Trimethyltolcol],

welches in folgenden Konfigurationen vorliegen kann:

12,12,12- α -Tocopherol

2-epi- α -Tocopherol

2-ambo- α -Tocopherol

all-rac- α -Tocopherol

4-ambo-8-ambo- α -Tocopherol

β -Tocopherol[5,8-Dimethyltolcol]

γ -Tocopherol[7,8-Dimethyltolcol]

δ -Tocopherol[8-Methyltolcol]

Tocotrienol[2-Methyl-2-(4,8,12-Trimethyldeca-3,7,11-trienyl)chroman-6-ol]

ρ_1 - oder ρ_2 -Tocopherol[5,7,8-Trimethyltocotrienol]

und ϵ -Tocopherol[5,8-Dimethyltocotrienol oder ϵ -Tocotrienol]

zu verstehen.

Beispiele von erfindungsgemässen, neuen Estern der Formel (I) sind u.a.:

DL- α -Liponsäure-Borneylester

DL- α -Liponsäure-Citronellylester

DL- α -Liponsäure-Farnesylester

DL- α -Liponsäure-Geranylester

DL- α -Liponsäure-Menthylester
 DL- α -Liponsäure-Myrtenylester
 DL- α -Liponsäure-Phytylester
 DL- α -Liponsäure-Isophytylester
 DL- α -Liponsäure-Thymylester
 DL- α -Liponsäure-2-methyl-2(4,8,12-trimethyltridecyl)chroman-6-yl-ester
 DL- α -Liponsäure-Cholecalciferylester
 DL- α -Liponsäure-Ergocalciferylester DL- α -Liponsäure-Ergosterylester

Die neuen Ester der Formel (I) lassen sich allgemein nach folgenden, an sich bekannten Verfahren herstellen:

a) Umsetzung der DL- α -Liponsäure mit N,N'-Carbonyl-diimidazol oder Dicyclohexylcarbodiimid bei 20 bis 70°C in einem indifferenten Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol oder Chloroform und anschliessender Alkoholyse der gebildeten Zwischenprodukte – unter Zusatz eines Alkoholates in katalytischer Menge – mit Borneol, Citronellol, Farnesol, Geraniol, Menthol, Myrtenol, Phytol, Isophytol, Thymol, sowie mit einer Vitamin-D- oder Vitamin-E-Verbindung oder mit Ergosterol.

b) Bildung des Chlorides, bzw. des Bromides der DL- α -Liponsäure mit einem Chlorierungs-, bzw. Bromierungsmittel wie z.B. Thionylchlorid, Oxalylchlorid oder Oxalylbromid und anschliessender Reaktion der entstandenen Chloride, bzw. Bromide mit Borneol, Citronellol, Farnesol, Geraniol, Menthol, Myrtenol, Phytol, Isophytol, Thymol, sowie mit einer Vitamin-D- oder Vitamin-E-Verbindung oder mit Ergosterol bei einer Temperatur von 40 bis 120°C in einem indifferenten Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol oder Chloroform und in Gegenwart eines Katalysators wie z.B. Dimethylformamid.

Die neuen Ester der Formel (I) haben überraschenderweise eine ausgezeichnete antitumorale Wirkung, vor allem dann, wenn sie erfindungskonform in spontan dispergierbare Konzentrate eingearbeitet worden sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb auch spontan dispergierbare Konzentrate mit den neuen Estern der Formel (I). Solche Konzentrate ergeben, mit Wasser versetzt, Mikroemulsionen von hervorragender Phasenstabilität und überaus deutlich erhöhtem Permeations- und Spreitungsvermögen. Kontrollmessungen, durchgeführt am Institut für Polymere/Supermolekulare Chemie der E.T.H., Zürich, haben ergeben, dass die hydrodynamischen Radien für die sich bildenden Mizellen um 1,2–2,4 nm betragen. (Prof. Dr. Pier Luigi LUISI und Prof. Dr. Peter SCHURTENBERGER).

Alle experimentellen Beobachtungen an dergestalt ausgebildeten Ultramikroemulsionen lassen sich einheitlich durch die Annahme deuten, dass die ausgewählten Tenside und Cotenside als ausgewogenes System genommen in der wässrigen Phase organisierte Aggregate, sog. Mizellen bilden. Sie besitzen mehr oder weniger kugelförmige Gestalt, mit einem hydrodynamischen Radius von 1,2 bis 3 nm. Die Tenside und Hydrotrope (Cotenside) lassen zwischen der äusseren, wässrigen Phase und der inneren, öligen Phase der Mikroemulsion [enthaltend die Liponsäure-Ester der Formel (I) gelöst im biotensiden Lösungsvermittler] eine Grenzschicht entstehen, wodurch die Mischung dieser beiden Phasen unterbleibt. In der öligen, inneren Phase liegen die Moleküle der Liponsäure-Ester in monomerer oder in oligomer agglomerierter Form vor.

Die Mizellen der Liponsäureester-haltigen inneren Phase der erfindungsgemässen Ultramikroemulsionen sind an der Grenzschicht mit einem Tensidmantel geschützt, was sie instand setzt, leicht durch die Zellmembran ins Innere der Tumorzelle zu diffundieren. Die Diffusion durch die Plasmamembran von Tumorzellen erfolgt ausschliesslich aufgrund thermischer Molekularbewegungen.

Die Richtung, die ein konkreter Diffusionsvorgang einschlägt, wird vom Konzentrationsunterschied bestimmt, welcher an der Plasmamembran zwischen ausserhalb und innerhalb der Tumorzelle besteht. Die Diffusion verläuft solange entlang dem Konzentrationsgefälle, bis es abgebaut ist. Zwischen der extrazellulären Zone und dem Inneren der einzelnen Tumorzelle wird die Konzentration an Wirksubstanz, bzw. am Wirkstoffsystem («multiple drug system») ausgeglichen, wobei auch verzögerte Abgabeeffekte («slow release effects») auftreten können. Derartige Diffusionsvorgänge verlaufen unabhängig von jeglicher Energiezufuhr. Sie haben keinen Bezug auf die zelluläre Stoffwechselenergie.

Die Diffusionsgeschwindigkeit gehorcht dem Fick'schen Gesetz für Diffusionsvorgänge in Richtung eines Konzentrationsgefälles:

$$\frac{dm}{dt} \frac{1}{q} = -D \frac{dc}{dx} \quad \text{GLEICHUNG (A)}$$

wobei dm die Menge in Mol der eine Zellmembranoberfläche q (in cm²) durchdringenden Wirkstoffmoleküle pro Zeit dt (in Sekunden) ist. D ist der Diffusionskoeffizient und dc der Konzentrationsunterschied über die Distanz dx.

Nach Nernst ist der Diffusionskoeffizient abhängig von der absoluten Temperatur und dem Reibungswiderstand f

$$D = \frac{R}{N} \frac{T}{f} = \frac{kT}{f} \quad \text{GLEICHUNG (B)}$$

Der Reibungswiderstand hängt gemäss dem Stoke'schen Gesetz

$$f = 6 \pi \eta r \quad \text{GLEICHUNG (C)}$$

von der Viskosität der diffundierenden Lösung und vom Radius der diffundierenden Partikel ab. Durch Substitution von f mit $6 \pi \eta r$ in der Nernst-Gleichung erhält man die Sutherland-Einstein Gleichung für den Diffusionskoeffizienten

$$D = \frac{RT}{N} \frac{1}{6 \pi \eta r} = \frac{kT}{6 \pi \eta r} \quad \text{GLEICHUNG (D)}$$

worin k die Boltzmann-Konstante darstellt.

Wird bei einem Diffusionsvorgang ein gleichmässiger Konzentrationsabfall in der Membran der Tu-

morzelle angenommen, so kann der Ausdruck $\frac{dc}{dx}$ im Diffusionsgesetz durch $\frac{\Delta c}{x}$ ersetzt wer-

den. (Konzentrationsunterschied Δc über der Zellmembran der Dicke x). x ist für eine bestimmte Zellmembran eine konstante Grösse, weshalb man sie zusammen mit dem Diffusionskoeffizienten zu einer neuen Konstanten, dem Permeabilitätskoeffizienten P , vereinigen kann

$$P = \frac{D}{x} \quad \text{GLEICHUNG (E)}$$

Der Ausdruck $\frac{dm}{dt} \frac{1}{q}$ in der Diffusionsgleichung wird der Flux J genannt und hat die Di-

mension Mol pro Sekunde pro cm^2 . Das negative Vorzeichen auf der rechten Seite der Diffusionsgleichung deutet an, dass der Transport der Wirkstoffmoleküle oder des Wirkstoffsystems in Richtung der abnehmenden Konzentration abläuft. Es ist somit

$$J = -F \Delta c = -\frac{RT}{Nx} \frac{1}{6 \pi \eta r} \Delta c = \frac{kT}{x} \frac{1}{6 \pi \eta r} - \Delta c \quad \text{GLEICHUNG (F)}$$

Aus dieser Gleichung folgt, dass die Geschwindigkeit des Diffusionsvorganges, bzw. die Stärke des Wirkstofftransportes durch die Membran der Tumorzelle bestimmt wird:

1. vom Konzentrationsunterschied Δc in den beiden Kompartimenten
2. vom Teilchenradius des diffundierenden Wirkstoffmoleküls oder Wirkstoffsystems
3. von der Viskosität der diffundierenden wässrigen Lösung (Emulsion)
4. von der Temperatur.

Die erfindungsgemäss spontan dispergierbaren Konzentrate enthalten:

0,001 bis 25 Gew.-% einzelner DL- α -Liponsäureester der Formel (I), bzw. Kombinationen solcher Ester, sowie

0,1 bis 40 Gew.-% eines als Hydrotrop, bzw. Co-Emulgator dienenden, pharmaverträglichen Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches

0,1 bis 90 Gew.-% eines pharmaverträglichen Tensides oder Tensidgemisches

0 bis 10 Gew.-% eines Vitamins oder Provitamins

0 bis 10 Gew.-% einer freien Fett- oder Fruchtsäure oder einer Aminosäure und pharmazeutisch zugelassene Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel.

- 5 Hinzukommt, dass sich die Ester der Formel (I) mit speziellen Alkoholen, wie die Borneyl-, Citronell-
 lyl-, Farnesyl-, Geranyl-, Menthyl-, Myrtenyl-, Phytyl-, Isophytylester und Thymylester der DL- α -Lipon-
 säure auch als Lösungsvermittler, bzw. Cotenside (d.h. Hydrotrope) zur Herstellung von spontan
 10 dispergierbaren Konzentraten, welche pharmazeutische und/oder kosmetische Wirkstoffe enthalten, eigen-
 nen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demnach auch spontan dispergierbare Konzentrate
 von pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen, welche die neuen biotensiden Ester der Formel
 (I) als Lösungsvermittler bzw. Cotenside (Hydrotrope) enthalten.

Verdünt man diese erfindungsgetreuen Konzentrate mit Wasser, so bilden sich überraschenderweise
 spontan Mikromizellen aus, deren Teilchenradius deutlich unter dem Masse liegt, das bislang für derar-
 tige Mizellen als üblich galt.

- 15 Die entstehende «Ultra-Mikroemulsion» besitzt, dank des kleinen Teilchenradius der sich ausformen-
 den Mikromizellen, eine hervorragende Phasenstabilität, ein beachtlich erhöhtes Permeationsvermögen
 («Transfusion») und eine sehr gute Spreitung. Die beschriebenen Eigenschaften der aus erfindungsge-
 massen Konzentraten mit eingearbeiteten pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen zubereiteten
 Mikroemulsionen führen dazu, dass deren biologische Wirkungsweise überraschenderweise massgeb-
 20 lich gesteigert wird.

Die erfindungsgemäss spontan dispergierbaren Konzentrate enthalten:

0,001 bis 30 Gew.-% einzelner oder mehrerer pharmazeutischer oder kosmetischer Wirkstoffe

0,001 bis 50 Gew.-% eines erfindungskonformen Esters der Formel (I), bzw. Kombinationen solcher
 Ester, als Lösungsvermittler, bzw. Hydrotrop

- 25 0,001 bis 90 Gew.-% eines pharmaverträglichen Tensides oder Tensidgemisches

0 bis 10 Gew.-% eines Vitamins oder Provitamins

0 bis 10 Gew.-% einer freien Fett- oder Fruchtsäure oder einer Aminosäure

und gegebenenfalls übliche Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel.

- 30 Unter pharmazeutischen Wirkstoffen sind im vorliegenden Falle alle üblicherweise in der Humanmedi-
 zin verwendbaren Wirkstoffe zu verstehen. Hierzu zählen z.B.:

Beta-Blocker

- 35 Pindolol[1-(4-Indolyloxy)-3-isopropylamino-2-propanol]
 Propanolol[1-Isopropylamino-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol]
 Oxprenolol[1-(o-Allyloxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol]
 Metoprolol[Di-((+)-1-(isopropylamino)-3-[p-(2-methoxyäthyl)phenoxy-2-propanol]-L(+)-tartrat)]
 Labetalol[5-[1-Hydroxy-2-((1-methyl-3-phenylpropyl-aminoäthyl)salicylamid)]

40 Diuretica

Acetazolamid[5-Acetamido-1,3,4-thiadiazol-2-sulfonamid]
 Hydrochlorothiazid[6-Chlor-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid-1,1-dioxid]
 Chlortalidon[1-Oxo-3-(3-sulfamyl-4-chlorphenyl)-3-hydroxyisoindolin]
 45 Metolazon [7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-4-oxo-3-o-tolyl-6-chinazolinsulfonamid]

Schwache Beruhigungsmittel

- 50 Diazepam [7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on]
 Medazepan[7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on]

Starke Beruhigungsmittel

- 55 Sulpirid[N-(1-Äthyl-2-pyrrolidiny-methyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid]

Muskelentspannende Mittel

Baclofen[β -(Aminoäthyl)-p-chlorhydrozimtsäure]

60 Antibiotica

Sulfamethoxazol[5-Methyl-3-sulfanilamido-isoxazol]
 Trimethoprim[2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin]
 Chloramphenicol[D(-)-threo-2-dichlor-acetamido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol]
 65 Cefaclor[3-Chloro-7-D(2-phenyl-glycinamido)-cephalosporansäure-monohydrat]

- Cefradin[7-{D-2-Amino-2-(1,4-cyclohexadien-1-yl)-acetamido}-3-methyl-cephalosporansäure]
 Bacampicillin [1-Äthoxycarbonyloxy-aethyl-6-(D- α -aminophenylacetat-amido)-penicillinat]
 Minocyclin[7-Diäthylamino-6-desoxy-6-desmethyltetracyclin]
 Sulfadoxin[N'-(5,6-Dimethoxy-4-pyrimidiny)-sulfanilamid]
 5 Sulfamethoxazol[3-Methyl-3-sulfanil-amido-isoxazol]
 Sulfisoxazol[3,4-Dimethyl-5-sulfanil-amido-isoxazol]
 Sulfadimethoxin[2,4-Dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3,diazin]
- Dermatologica
- 10 Chlorquinaldol[5,7-Dichlor-8-hydroxy-chinaldin]
 Crothamiton[N-Crotonyl-N-äthyl-o-toluidin]
 Diamthazol[6(-)-2-Dimethylamino-äthoxy-(β -diaethylamino)-benzo-thiazol-dihydrochlorid]
 Flumethason-pivalat[6 α ,9-Difluor-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20,dion-21-pivalat]
 15 Tretinoin[Vitamin-A-Säure]
- Corticosteroide
- 20 Cortison[17 α -21, Dihydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trien-21-acetat]
 Prednison[11 β -17,21-Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion]
 Dexamethason[9-Fluor-11 β ,17,21-dihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion]
 Desoxycorton-acetat[21-Hydroxy-pregn-4-en-3,20-dion-acetat]
- Coronarmittel
- 25 Pentaerythrityltetranitrat (PETN)
 Nitroglycerin (Glyceryltrinitrat)
 Pindolol[1-(4-Indolyloxy-3-isopropylamino-2-propanol)]
- 30 Cytostatica
- Melphalan[p-Di-(2-chloräthyl)-amino-L-phenylalanin]
 Procarbazin[p-(N'-Methyl-hydrazinomethyl)-N-isopropyl-benzamid]
 Dactinomycin [Actinomycin D]
 35 Polyöstradiolphosphat
 Cyclophosphamid[N,N-bis-(β -Chloräthyl)-amino-1-oxa-3-aza-2-phosphocyclohexan-2-oxid]
- Entzündungshemmende Mittel
- 40 Mefenaminsäure[3-Xylyl-2-aminobenzoessäure]
 Dexamethason[9-Fluor-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion]
 Hydrocortison[17 α -Hydrocorticosteron]
- Coronardilatoren
- 45 Nifedipin[1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(o-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester]
 Isosorbid-dinitrat[1,4;3,6-Dianhydrosorbit-2,5-dinitrat]
 Nitroglycerin (Glyceryl-trinitrat)
 Dipyramidol[2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino (5,4-dipyrimidin)]
- 50 Periphere Vasodilatoren
- Cinepazid[4-(-3,4,5-Trimethoxy-cinnamoyl)-1-piperazinessigsäure-pyrrolidid]
 Cyclandelat[3,3,5-Trimethyl-cyclohexylmandelat]
 55 Cinnazarin[1-trans-Cinnamyl-4-diphenylmethyl-piperazin]
 Pentoxyfyllin[3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin]
- Antirhythmica
- 60 Procainamid[4-Aminobenzoessäure- β -diäthylaminoäthylamid]
 Disopyramid[4-Diisopropylamino-2-phenyl-2-(2-pyridyl)-butyramid]
- Antigichtmittel
- 65 Allopurinol[1H-Pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidin-4-ol]

Antiepileptica

Phenytoin {Diphenylhydantoin}; [5,5-Diphenyl-2,4-imidazolidindion]
 Carbamazepin[5-Carbamoyl-5H-dibenz(b,f)azepin]

5

Antihistaminica

Chlorphenamin[{3-(p-Chlorphenyl)-3-(2-pyridyl)-propyldimethylamin}
 Clemastin {Hydrogenfumarat}; [1-Methyl-2-{2-(α -methyl-p-chlor-di-phenylmethoxy) äthyl}pyrrolidin]
 Mequitazin[10-(3-Chinuclidinylmethyl) phenothiazin]
 Alimemazin[10-(3-Dimethylamino-2-methyl-propyl)-phenothiazin]

10

Mittel gegen Übelkeit und Schwindel

Domperidon[5-Chlor-1-{1-(3-[2-oxo-1-benzimidazoliny]-propyl)-4-piperidyl}2-benzimidazolinon]
 Betahistin[2-{2-Methylaminoäthyl}pyridin]
 Metoclopramid [4-Amino-5-chlor-N-(2-diäthylaminoäthyl)-2-methoxy-benz-amid]

15

Blutdrucksenkende Mittel

Reserpin[3,4,5-Trimethoxybenzoyl-methylreserpat]
 Rescinnamin[3,4,5-Trimethoxy-methylreserpat]
 Methyl dopa[L- α -Methyl dopa]; [L-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-methyl-alanin]
 Clomidinhydrochlorid[2,6-Dichlor-N-2-imidazolidinyliden-benzamin hydrochlorid]

20

25

Sympathomimetica

Isoproterenol [N-Isopropyl-nor-adrenalin]
 Etilerfrin[DL-1-(α -Äthylaminomethyl)-m-hydroxy-benzylalkohol]

30

Expectorantien

Carbocystein[(S-Carboxymethyl) cystein]
 Bromhexin[N-Cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibrom-benzyl) amin HCL]
 L-Äthylcystein
 L-Methylcystein

35

Orale Antidiabetica

Glibenclamid[N-4-2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl-phenyl-sulfonyl-N'-cyclohexyl-harnstoff]
 Tolbutamid[N-(4-Tolylsulfonyl)-N'-n-butyl-harnstoff]

40

Cardiovasculäre Mittel

Ubidecarenon
 Adenosin[6-Amino-9- β -D-ribo-furanosyl-9H-purin]

45

Immunsuppressivum

Ciclosporin

50

Die neuen biotensiden Ester der Formel (I) sind in bevorzugter Weise als Lösungsvermittler, bzw. Cotenside (Hydrotrope) für die Herstellung von spontan dispergierbaren Konzentraten von folgenden antitumoralen Wirkstoffen geeignet:

55

Ergosta-5,7-dien-3-ol-9-hexadecenoat
 (Ergosta-5,7-dienylpalmitoelat)
 Ergosta-8,22-dien-3-ol-14-methyl-4,9-octadecenoat
 (14 α -Methylergosta-8,22-dienyloleat)
 Lanost-8-en-3-ol-9-octadecenoat
 (Dihydrolanosterol-oleat)
 Ergost-5-en-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat
 (Dihydrobrassicasteryl-linolenat)
 Ergost-5-en-3-ol-9,12-octadecadienoat
 Ergost-5-en-3-ol-9-octadecenoat

60

65

- (Dihydrobrassicasteryl-oleat)
Ergosta-7,24 (28)-dien-3-ol-4-methyl-9-octadecenoat
(Gramisteryl-oleat)
Stigmasta-8,24 (28)-dien-3-ol-9,12-octadecadienoat
5 (Δ^7 -Avenasteryl-linoleat)
Ergosta-7,24 (28)-dien-3-ol-4-methyl-9,12-octadecadienoat
(Gramisteryl-linoleat)
Stigmast-24 (28)-en-3-ol-9,12-octadecadienoat
Ergosta-5,22-dien-3-ol-4,23-dimethyl-9-octadecenoat
10 Ergostan-3-ol-4-methyl-9-octadecenoat
5 α -Stigmastan-3- β -ol-linolenat
5 α -Stigmastan-3- β -ol-oleat
Stigmastan-3-ol-9,12-octadecadienoat
(5 α -Stigmastan-3- β -ol-linoleat)
15 22-Dihydrospinasteryl-linoleat
Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-9,12-octa-decadienoat
(Ergosterol-Linoleat)
Stigmasta-5,24 (28)-dien-3-ol-9-octadecenoat
Stigmasta-5,24 (28)-3-ol-9,12-octadecadienoat
20 Stigmasta-5-en-3-ol-5,8,11,14-eicosatetraenoat
(β -Sitosterol-Arachidonat)
Ergost-5-en-3-ol-5,8,11,14-eicosatetraenoat
Stigmasta-7,24 (28)-dien-ol-4-methyl-9,12-octadecadienoat
Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9-hexadecenoat
25 (Cholesteryl-trans-9-hexadecenoat)
Ergost-7-en-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat
Ergost-5-en-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat
(Campesteryl-linolenat)
Ergostan-3-ol-9,12-octa-octadecadienoat
30 Cholest-7-en-3-ol-9,12-octa-octadecadienoat
Ergosta-5,24-(28)-dien-3-ol-9-hexadecenoat
Cholestan-3-ol-9-hexadecenoat
Ergosta-5,22-dien-3-ol-octadecenoat
(Brassicasteryl-oleat)
35 Cholest-7-en-3-ol-9-octadecenoat
(Lathosteryl-oleat)
Lanosta-8,24-dien-3-ol-9-octadecenoat
(Lanosterol-oleat)
Stigmasta-5,24 (28)-dien-3-ol-9-octadecenoat
40 (Fucosteryl-oleat)
Cholesta-5,22-dien-3-ol-9-octadecenoat
(Desmosteryl-oleat)
Ergost-5-en-3-ol-12-octadecadienoat
(Campesteryl-linoelat)
45 Ergosta-5,22-dien-3-ol-9-octadecenoat
Ergost-22-en-3-ol-9-hexadecenoat
Cholesta-5,22-dien-3-ol-9-hexadecenoat
Ergosta-5,22-dien-3-ol-9,12-octadecadienoat
(Brassicasteryl-linoleat)
50 Ergosta-7,24 (2 β)-dien-3-ol-9,12-octadecadienoat
Stigmasta-5,22-dien-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat
(Stigmasteryl-linolenat)
Stigmasta-5,22-dien-3-ol-9,12-octadecadienoat
(Stigmasteryl-linoleat)
55 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-5,8,11,14-eicosatetraenoat
Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaenoat
Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9,12-octadecadienoat
Cholesta-8, (14),24,dien-3-ol-9-octadecenoat
(Zymosteryl-oleat)
60 Ergost-5-en-3-ol-9-octadecenoat
(Campesteryl-oleat)
Cholest-5,7,9 (11)-trien-3-ol-9-octadecenoat
(Cholesta-5,7,9 (11)-trien-3 β -yl-oleat)
Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-9-hexadecenoat
65 (Ergosteryl-9-hexadecenoat)

- Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-11-octadecenoat
 (Cholesteryl-11-octadecenoat)
 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9,12-octadecadienoat
 (Cholesteryl-9,12-octadecadienoat)
 5 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9-octadecenoat
 (Cholesterol-elaidat)
 5 α -Stigmasta-7,22-dien-3 β -ol-oleat
 (α -Spinasterol-oleat)
 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9-hexadecenoat
 10 (Cholesterol-palmitoleat)
 Cholestan-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat
 (Cholestanol-linolenat)
 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-11-octadecenoat
 (Cholesterol-11-octadecenoat)
 15 Cholesta-5,7-dien-3-ol-9-octadecenoat
 Cholesta-5,7-dien-(3 β)-ol-linoleat
 (Cholecalciferon-linoleat; Cholecalcitol-linoleat)
- Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-9-octadecenoat
 20 (Ergosterol-oleat)
 Stigmast-5-en-3-ol-9-octadecenoat
 (β -Sistosterol-oleat)
 Stigmast-5-en-3-ol-9,12-octadecadienoat
 (β -Sistosterol-linoleat)
 25 Stigmast-5-en-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat
 (β -Sistosterol-linolenat)
 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9,12,15-octadecatrienoat
 (Cholesteryl-linolenat)
 Cholestan-3-ol-9-octadecenoat
 30 (Cholestanol-oleat)
 Cholestan-3-ol-9,12-octadecadienoat
 (Cholestanol-linoleat)
 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9-hexadecenoat
 (Cholesterol-9-hexadecenoat)
 35 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-5,8,11,14-eicosatetraenoat
 (Cholesterol-arachidonat)
 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9,12-octadecadienoat
 (Cholesterol-linoleat)
 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9-octadecenoat
 40 (Cholesterol-oleat)
- β -Sitosterol-undecenoat
 β -Sitosterol-lauroylat
 β -Sitosterol-palmitat
 45 Stigmasterol-undecenoat
 Stigmasterol-laurat
 Stigmasterol-palmitat
 γ -Sitostanol-oleat
 γ -Sitostanol-linoleat
 50 γ -Sitostanol-linolenat
 γ -Sitosterol-oleat
 Cholest-5-en-3 α -ol-oleat
 5- α -Stigmastan-3 β -ol-oleat
 5- α -Stigmastan-3 β -ol-linolenat
 55 Cholesta-5,7-dien-3 β -ol-linoleat
 Cholecalciferol-linolenat (Cholecalcitol-linoleat)
 10- α -Ergosta-5,7,22-trien-3 β -ol-linoleat
 Stigmast-5-en-3-ol-dodecenoat
 (β -Sitosterol-2-dodecenoat)
 60 Ergost-5-en-3-ol-dodecenoat
 (Campesteryl-10-dodecenoat)
 Cholest-7-en-3-ol-dodecenoat
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-dodecenoat
 (Stigmasterol-2-dodecenoat)
 65 γ -Sitosterol-dodecenoat

- Cholest-5-en-3-ol-10-undecenoat
 Cholest-5-en-3-ol-2-dodecenoat
 5-Cholestan-3 β -ol-2-dodecenoat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-all-trans-retinat
 5 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-13-cis-retinat
 Cholest-5-en-13-cis-retinat
 Stigmast-5-en-3-ol-all-trans-retinat
 (β -Sitosterol-all-trans-retinat)
 Stigmast-5-en-3-ol-13-cis-retinat
 10 (β -Sitosterol-13-cis-retinat)
 Stigmast-5-en-3-ol-azafrinat
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-all-trans-retinat
 (Stigmasterol-all-trans-retinat)
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-13-cis-retinat
 15 (Stigmasterol-13-cis-retinat)
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-arachidonat
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-azafrinat
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-1,2-dipalmitoyl-glycero-phosphatid
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-1,2-dipalmitoyl-glycero-thiophosphatid
 20 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-1,2-dipalmitoyl-glycero-phosphatid

 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-crotonat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-caproylat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-10-undecenoat
 25 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-2-trans-dodecenoat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-palmitat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-oleat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-linoleat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-linolenat
 30 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-arachidonat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-azafrinat

 β -Oestradiol-3,17-di-all trans-retinat
 β -Oestradiol-3-benzoat-17-retinat
 35
 Cholecalciferol-caproylat
 Ergocalciferol-caproylat
 Cholecalciferol-10-undecenoylat
 Ergocalciferol-10-undecenoylat
 40 Cholecalciferol-laurat
 Ergocalciferol-laurat
 Cholecalciferol-palmitat
 Ergocalciferol-palmitat

 45 Cholecalciferol-linoleat
 Ergocalciferol-linoleat
 Cholecalciferol-linolenat
 Ergocalciferol-linolenat
 Cholecalciferol-all trans-retinat
 50 Ergocalciferol-all trans-retinat

 Cholecalciferol-3-ol-1,2,-dipalmitoylglycero-phosphatid
 Cholecalciferol-3-ol-1,2,-dipalmitoylglycero-thiophosphatid
 Cholecalciferol-geranyl-phosphatid
 55 Cholecalciferol-farnesyl-phosphatid
 Ergocalciferol-3-ol-1,2,-dipalmitoyl-glycero-phosphatid
 Ergocalciferol-3-ol-1,2,-dipalmitoyl-glycero-thiophosphatid
 Ergocalciferol-geranyl-phosphatid
 Ergocalciferol-farnesyl-phosphatid
 60
 DL- α -Tocopherol-10-undecenoat
 DL- α -Tocopherol-palmitat
 DL- α -Tocopherol-all trans-retinat
 DL- α -Tocopherol-13 cis-retinat
 65

Malonsäure-bis-Stigmasterylester
 Bernsteinsäure-bis-Stigmasterylester
 Glutarsäure-bis-Stigmasterylester
 Adipinsäure-bis-Stigmasterylester
 5 Pimelinsäure-bis-Stigmasterylester
 Suberinsäure-bis-Stigmasterylester
 Azelainsäure-bis-Stigmasterylester
 Sebacinsäure-bis-Stigmasterylester

10 Azelainsäure-bis- β -Sitosterylester
 Sebacinsäure-bis- β -Sitosterylester
 Azelainsäure-bis-Ergosterylester
 Sebacinsäure-bis-Ergosterylester
 Azelainsäure-bis-Cholesterylester
 15 Sebacinsäure-bis-Cholesterylester

Maleinsäure-bis-Stigmasterylester
 Fumarsäure-bis-Stigmasterylester
 Maleinsäure-bis- β -Sitosterylester
 20 Fumarsäure-bis- β -Sitosterylester
 Maleinsäure-bis-Ergosterylester
 Fumarsäure-bis-Ergosterylester
 Maleinsäure-bis-Cholesterylester
 Fumarsäure-bis-Cholesterylester

25 Azelainsäure-Calciferyl-diester
 Sebacinsäure-Calciferyl-diester
 Azelainsäure-Cholecalciferyl-diester
 Sebacinsäure-Cholecalciferyl-diester

30 Azelainsäure-DL- α -Tocopheryl-diester
 Sebacinsäure-DL- α -Tocopheryl-diester

DL- α -Liponsäure-2-methyl-2(4,8,12-trimethyltridecyl)chroman-6-yl-ester
 35 DL- α -Liponsäure-Cholecalciferylester
 DL- α -Liponsäure-Ergocalciferylester
 DL- α -Liponsäure-Ergosterylester

Die erfindungsgemäss einzusetzenden Tenside oder Tensidgemische können anionaktiv, kationaktiv, amphoter oder nicht-ionogen sein. Am besten sind sie nicht-ionogen oder amphoter und haben ein HLB-Verhältnis (d.h. eine «hydrophilic-lipophilic-balance») zwischen 2 bis 18; bevorzugt liegt dieser Wert zwischen 2 bis 6 einerseits und 10 bis 15 andererseits. HLB-Verhältnisse geben Auskunft über die hydrophilen und lipophilen Eigenschaften eines Emulgators. Vgl. dazu «Hydrophile-Lipophile Balance: History and recent Developments» von Paul Becher im Journal of Dispersion Science and Technology.
 40 5 (1), 81–96 (1984).

Geeignete anionische Tenside können sowohl sog. wasserlösliche Seifen als auch wasserlösliche synthetische Verbindungen sein.

Als Seifen eignen sich die Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierten Ammoniumsalze von höheren Fettsäuren (C_{10} bis C_{22}), wie z.B. die natürlichen Na- oder K-Salze der Öl- oder Stearinsäure, oder von natürlichen Fettsäuregemischen, welche sich u.a. aus Kokosnuss- oder Talgöl gewinnen lassen. Ferner sind als Tenside auch die Fettsäure-Methyltaurinsalze, sowie modifizierte und nicht-modifizierte Phospholipide zu erwähnen.

Häufiger werden jedoch sogenannte synthetische Tenside verwendet, insbesondere Fettsulfonate, Fettsulfate, sulfonierte Benzimid-azolderivate oder Alkylarylsulfonate.

Die Fettsulfonate und -sulfate liegen in der Regel als Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze vor und weisen im allgemeinen einen Alkylrest mit 8 bis 22 C-Atomen auf, wobei Alkyl auch den Alkylteil von Acylresten einschliesst. Beispiele hierfür sind das Na- oder Ca-Salz der Ligninsulfosäure, des Dodecyl-schwefelsäureesters und Sulfonsäuren von Fettalkohol-Aethylenoxyd-Addukten. Die sulfonierten Benzimidazol-Derivate enthalten vorzugsweise zwei Sulfonsäuregruppen und einen Fettsäurerest mit etwa 8–22 C-Atomen. Alkylaryl-Sulfonate sind z.B. die Na-, Ca- oder Triäthanolaminsalze der Dodecylbenzolsulfonsäure, der Dibutyl-naphthalinsulfonsäure oder eines Naphthalinsulfonsäure-Formaldehydkondensationsproduktes.

Als nichtionische Tenside stehen in erster Linie zur Wahl die Polyglykolätherderivate von aliphatischen oder cycloaliphatischen Alkoholen, gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren und Alkylphenolen, welche 3 bis 30 Glykoläthergruppen und 8 bis 20 C-Atome im (aliphatischen) Kohlenwasserstoffrest und
 65

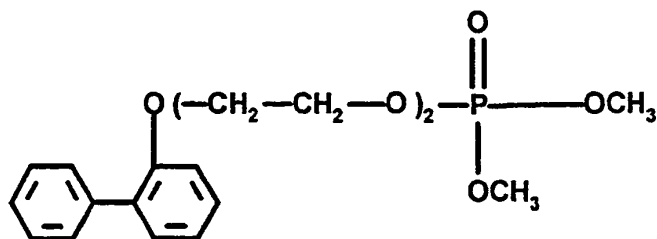
6 bis 18 C-Atome im Alkylrest enthalten können. Weiterhin kommen als nichtionische Tenside in Frage die wasserlöslichen, 20 bis 250 Äthylenglykoläthergruppen und 10 bis 100 Propylenäthergruppen enthaltenden Polyäthylendioxyaddukte an Polypropylenglykol und Alkylpolypropylenglykol mit 1 bis 10 C-Atomen in der Alkylkette. Die genannten Verbindungen enthalten üblicherweise pro Propylenglykol-Einheit 1 bis 5 Äthylenglykoleinheiten.

Als Beispiele nicht-ionischer Tenside seien erwähnt:

Nonylphenolpolyäthoxyäthanol, Ricinusölpolyglykoläther, Polypropylen-Polyäthylendioxy-Addukte, Tributylphenoxy-polyäthoxyäthanol, Polyäthylenglykol und Octylphenoxy-polyäthoxyäthanol. Überdies kommen auch Fettsäureester von Polyoxyäthylensorbitan, wie das Polyoxyäthylensorbitantrioleat, in Betracht.

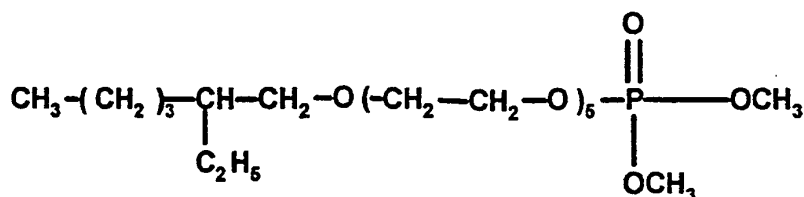
Bei den kationischen Tensiden handelt es sich vor allem um quaternäre Ammoniumsalze, welche als N-Substituenten mindestens einen Alkylrest mit 8 bis 22 C-Atomen enthalten und als weitere Substituenten niedrige, gegebenenfalls halogenierte Alkyl-, Benzyl- oder niedrige Hydroxyalkylreste aufweisen. Die Salze liegen vorab als Halogenide, Methylsulfate oder Äthylsulfate vor, z.B. das Stearyl-trimethylammoniumchlorid oder das Benzyl-di-(2-chloräthyl)-äthyl-ammoniumbromid. In hohem Masse bevorzugt zur Herstellung von erfindungsgemässen, spontan dispergierbaren Konzentraten sind einerseits Phosphorsäureestertenside, wie z.B.:

Tristyrylphenolpolyoxyäthyl-18-mono/dimethyl-Phosphorsäureester (Soprophor® FL, Rhône-Poulenc); Nonylphenol-10-polyoxyäthylmono/dimethylphosphorsäureester (Diphasol® 3873, CIBA-GEIGY), bzw. dem identischen Sermul® EA 188 (SERVO)



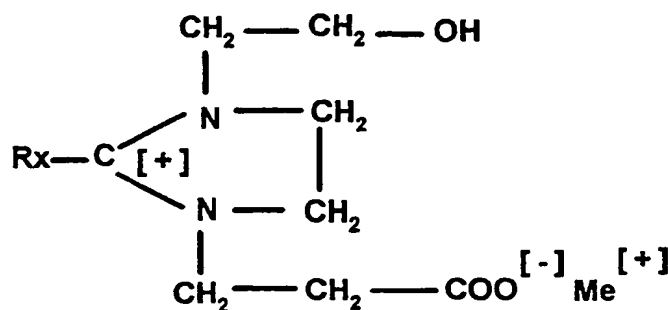
(Tensid 508, CIBA-GEIGY);

Tinovetin® JU (CIBA-GEIGY), ein Hydroxybiphenyl-10-Aethoxy-Phosphorsäureester; Butyl-mono-4-Ethoxy-Phosphorsäureester (Zerostat® AT, CIBA-GEIGY), bzw.



(Zerostat® AN, CIBA-GEIGY)

und andererseits Betainverbindungen, d.h. amphotere, salz- und wasserfreie Imidazolderivate, wie z.B.:



worin Me[+] für Wasserstoff, Alkali- und Erdalkaliatome und Rx für C₁- bis C₃₂-Alkyl oder C₂- bis C₃₂-Alkenylgruppen stehen.

Als Hydrotrop, bzw. Co-Emulgator dienende, pharmaverträgliche Lösungsmittel lassen sich einsetzen, z.B.:

Ester eines aliphatischen Alkohols (C₃-C₁₈) mit einer aliphatischen Carbonsäure (C₁₀-C₂₂), wie etwa Isopropyllaurat, Hexyllaurat, Decyllaurat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat und Laurylmyristat; Kohlenwasserstoffe mit einer geraden Kohlenstoffkette (C₁₂-C₃₂), welche mit 6 bis 16 Methylgruppen substituiert ist und bis 6 Doppelbindungen aufweisen kann, wofür Terpene wie Polymethylbutane und Polymethylbutene als Beispiele dienen mögen.

Monoester aus Äthylenglykol oder Propylenglykol mit einer aliphatischen Carbonsäure (C₆-C₂₂), wie etwa Propylenglykolmonolaurat und Propylenglykolmonomyristat.

Ester aus einem aliphatischen Alkohol (C₁₂-C₂₂) mit Milchsäure, wie z.B. Myristyl- oder vorzugsweise Lauryl-Lactat; Mono-, Di- oder Triester des Glycerins mit einer aliphatischen Carbonsäure (C₆-C₂₂), wie z.B. Glyceryl-Caprylat, oder Miglyol® 812 Neutralöl (Oleum neutrale).

Ester aus einem Poly(2-7)äthylenglykolyzerinäther mit mindestens einer freien Hydroxylgruppe mit einer aliphatischen Carbonsäure (C₆-C₂₂), wie z.B. aliphatische Alkohole (C₁₂ bis C₂₂), somit u.a. Dodecanol, Tetradecanol, Oleylalkohol, 2-Hexyldecanol und 2-Octyldecanol.

Ester mit mindestens einer freien Hydroxylgruppe, aus Poly-(2-10)glykol mit einer aliphatischen Carbonsäure (C₆ bis C₂₂), Monoäther aus einem Polyäthylenglykol mit einem aliphatischen Alkohol (C₁₂ bis C₁₈), wie z.B. Polyoxyäthylen-(C₁₀)octyläther.

Heterocyclische Verbindungen, wie z.B. 1-Methyl-2-Pyrrolidon.

Alle technischen Tenside wurden vor dem Eintrag in die spontan dispergierbaren Konzentrate mittels Filtration, bzw. Chromatographie über neutralem Aluminiumoxyd mit einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Tetrahydrofuran, Äthylalkohol oder Methylenchlorid gereinigt.

Als Zusätze in die erfindungsgemässen spontan dispergierbaren Konzentrate eignen sich ausgewählte Lichtschutzmittel, ferner Vitamine und Provitamine (wie z.B. Vitamin A, Retinol, Carotine, Tocopherole), sowie auch freie Fettsäuren wie etwa: Valeriansäure, Isovaleriansäure, Sorbinsäure, Isocaproinsäure, Pelargonsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Arachidsäure, Behensäure, Hexacosansäure, Octacosansäure, Pentadecansäure, Decenylsäure, Undecenylsäure, Dodecenylsäure, Oleinsäure, Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure, Erucasäure, etc. In Frage kommen auch Benzoesäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, etc. oder Dicarbonsäuren wie z.B. Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, oder β-Glycyrrhetinsäure.

Die zur pharmazeutischen Anwendung erforderliche Tagesdosis beträgt 0,001 bis 25 mg/kg Körpergewicht, wenn möglich verteilt auf 2-3 Einzeldosen. Hiefür lassen sich die Dicarbonsäureester von Sterolen, Vitamin D- und Vitamin E-Verbindungen, sowie von speziellen Alkoholen oder die spontan dispergierbaren Konzentrate mit diesen Estern in die gängigen pharmazeutischen Zubereitungen und Darreichungsformen wie Dragées, Tabletten, Kapseln, Pulver, Granulat, Pellets, Lösungen, Ampullen, Emulsionen, Crèmes oder Zäpfchen zusammen mit den üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungs- und Stabilisierungsmitteln einarbeiten.

Die Gegenstand der Erfindung bildenden Wirkstoffe, sowie die spontan dispergierbaren Konzentrate, welche diese Wirkstoffe oder Wirkstoffmischungen enthalten, können dem Menschen oral, durch Injektion (intravenös, subkutan oder intramuskulär) oder in anderer Weise verabreicht werden. Wenn sie als feste Darreichungsformen für die orale Verwendung aufbereitet werden, kann dies in Form von Tabletten, Granulaten, Pellets, Pulvern oder Kapseln, usw. geschehen. Die Aufbereitungen können Zusatzstoffe enthalten, z.B. einen Arzneimittelträger wie eine Saccharid- oder Cellulose-Grundlage, ein Bindemittel wie Stärkepaste oder Methyl-Cellulose, ein Füllmittel oder ein Desintegriermittel, usw. - wobei Zusatzstoffe eingesetzt werden, wie sie üblicherweise bei der Herstellung medizinischer oder paramedizinischer Formulierungen verwendet werden. Wenn die erfindungskonformen Wirkstoffe als flüssige Darreichungsformen zur oralen Verabreichung gelangen, so können sie irgend eine aus wässrigen Zubereitungen für innere Verwendung, aus Suspensionen, Emulsionen und Sirups usw. ausgewählte Form haben,

und sie können ausserdem in der Form getrockneter Präparate vorliegen, welche vor ihrer Verwendung in Lösung oder Emulsion gebracht werden.

Wenn die erfindungsgemässen Wirkstoffe oder Wirkstoffmischungen in der Form wässriger Lösungen, Suspensionen oder ölicher, bzw. wässriger Emulsionen, vorzugsweise als Mikroemulsionen aus den erfindungskonformen, spontan dispergierbaren Konzentraten aufbereitet sind, können sie auch injiziert werden. Die Injektionslösungen werden jedoch üblicherweise kurz vor der Anwendung hergestellt, indem man die Extrakte oder Konzentrate in wässrigen, flüssigen Medien wie sterilem Wasser, Glucoselösung oder physiologischer Kochsalzlösung auflöst oder suspendiert.

Falls erforderlich, können zu einem Injektionspräparat üblicherweise verwendete Lösungsmittel, Stabilisierungsmittel, Konservierungsmittel und Zusätze für die Herstellung isotonischer Lösungen hinzugegeben werden. Die auf diese Weise erhaltenen Injektionspräparate werden intravenös, intramuskulär, subkutan oder in einer anderen geeigneten Weise verabreicht.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, welche die Wirkstoffe und/oder die beschriebenen, spontan dispergierbaren Konzentrate zur Bekämpfung des Wachstums von Tumorzellen enthalten. Bei den der Erfindung entsprechenden pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen (wie oralen oder rektalen), sowie zur parenteralen oder topischen Verabreichung an Warmblüter, welche das spontan dispergierbare Konzentrat allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten.

Die Dosierung der erfindungsgemässen Konzentrate hängt von der Warmblüterspezies, dem Alter und dem individuellen Zustand, sowie von der Verabreichungsart ab. So werden z.B. zur Erzielung eines Abtötungseffektes von Tumorzellen an Warmblütern mit geringem Körpergewicht, wie z.B. Mäusen, Ratten und Hamstern, bei subkutaner Verabreichung Dosen im Bereich von ca. 0,1–50 mg/kg Körpergewicht, und bei intraperitonealer Verabreichung Dosen im Bereich von 0,05–5 mg/kg Körpergewicht angewandt.

Die oralen und rektalen Formen der neuen pharmazeutischen Präparate enthalten zwischen 1–95%, vorzugsweise zwischen 10–95%, insbesondere zwischen 20–95% des erfindungsgemässen, spontan dispergierbaren Konzentrates. Sie können z.B. in Dosis-Einheitsform vorliegen, also als Dragees, Micropellets, Tabletten, Suppositorien oder Ampullen und vor allem als Kapseln.

Geeignete pharmazeutisch anwendbare Trägerstoffe für die oralen Formen sind hauptsächlich Füllstoffe, wie Zucker (z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit), Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate (z.B. Tricalcium- oder Calciumhydrogenphosphat), ferner Bindemittel wie Stärkekleister unter Verwendung von u.a. Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Hydroxyl-Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und/oder Sprengmittel (wenn erwünscht), wie die obgenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie z.B. Natriumalginat.

Als Fließregulierungsmittel sind z.B. die Polyäthylenglykole Nr. 200 bis 600 geeignet. Die beim Menschen als Darreichungsform bevorzugten Gelatinekapseln werden mit geeigneten Überzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen – welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol und/oder Titandioxid enthalten – Lacklösungen (wässrige oder solche, die unter Verwendung organischer Lösungsmittel aufbereitet worden sind), oder magensaft-resistente Überzüge aus Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie mikrokristalliner Cellulose (Avicel™), Acetylcellulosephthalat, Hydroxymethylcellulosephthalat, Metolose®, AQOAT™ oder einem Copolymerisat wie Eudragit® L 30 D verwendet.

Als erfindungsgemäss besonders geeignete, oral anwendbare pharmazeutische Darreichungsform eignen sich Steck-Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Vorzügliche Tauglichkeit wiesen auch Steckkapseln aus Hydroxylpropyl-Methylcellulose-Acetat-Succinat auf. Die Weich- bzw. Hartgelatine-Kapseln können das erfindungsgemässe, spontan dispergierbare Konzentrat im Gemisch mit Füllstoffen, wie Laktose, Bindemitteln wie Stärke und/oder Gleitmitteln wie Talk oder Magnesium-Stearat und gegebenenfalls mit Stabilisatoren und Antioxydantien wie z.B. α -, β -, γ -Tocopherol enthalten. Der Einsatz von geeigneten Flüssigkeiten wie flüssigen Polyäthylenglykolen No. 200–600 als Verdünnungsmittel kann sich empfehlen, wobei sich ebenfalls Stabilisatoren, Antioxydantien oder Lichtschutzmittel, bzw. Radikalfänger zufügen lassen.

Zur parenteralen Verabreichung werden die erfindungskonformen Konzentrate mit destilliertem Wasser versetzt. Der entstehenden wässrigen Injektions-Mikroemulsion können viskositätserhöhende Stoffe, wie z.B. Na-Carboxymethylcellulose, Sorbit, Mannit und/oder Dextran, und gegebenenfalls auch Stabilisatoren und Antioxydantien zugefügt werden.

Die pharmazeutischen Präparate für die parenterale Anwendung enthalten vorzugsweise zwischen 0,1 bis 60%, vorab zwischen 1 bis 40% des erfindungsgemässen, spontan dispergierbaren Konzentrates.

Als topisch anwendbare Präparate, welche sich vornehmlich zur Prophylaxe von Hautkrebsarten eignen, kommen z.B. Gele, Crèmen, Salben, Pasten, Schäume, Tinkturen und Lösungen in Betracht, welche zwischen 0,01 und 100% des erfindungsgemässen Konzentrates enthalten.

Für Crèmen und Öl-in-Wasser-Emulsionen, welche mehr als 50% Wasser aufweisen, verwendet man als ölige Grundlage in erster Linie Fettalkohole, z.B. Lauryl-, Cetyl- oder Stearylalkohol, flüssige bis feste Wachse, z.B. Isopropylmyristat, Woll- oder Bienenwachs und/oder Kohlenwasserstoffe wie z.B. Vaseline (Petrolatum) oder Paraffinoel. Zur Emulgierung dieser öligen Grundlagen eignen sich in erster Li-

nie oberflächenaktive, pharmaverträgliche Substanzen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften, wie z.B. nicht-ionogene Emulgatoren, vorab Fettsäureester von Polyalkoholen oder Aethylenoxydaddukten (etwa Polyglycerinfettsäureester oder Polyäthylensorbitan-Fettsäureester) mit einem HLB-Verhältnis von unter 8. Zusätze zur Wasserphase sind u.a. Mittel, die die Austrocknung der Cremes vermindern, z.B. Polyalkohole wie Glycerin, Sorbit, Propylenglykol und/oder Polyäthylenglykole No. 200–600, ferner Konservierungsmittel, Riechstoffe, etc.

Salben sind Wasser-in-Öl Emulsionen, die bis zu 70%, vorzugsweise jedoch zwischen 20 und 50% Wasser oder wässrige Phasen enthalten. Als Fettphase kommen in erster Linie Kohlenwasserstoffe, z.B. Vaseline, Paraffinöl und/oder Hartparaffine in Frage, welche zur Verbesserung des Wasserbindungsvermögens geeignete Hydroxydverbindungen, wie z.B. Fettalkohole oder Ester, davon etwa Cetylalkohol oder Wollwachsalkohole, enthalten.

Fallweise werden noch Emulgatoren mit einem HLB-Wert von 8 bis 16, wie z.B. Sorbitan-Fettsäureester (etwa Sorbitanisostearol) zugesetzt. Zusätze zur Wasserphase sind u.a. Feuchthaltungsmittel, wie Polyalkohole (Glycerin, Propylenglykol, Sorbit und/oder Polyäthylenglykole No. 200, 400, 600); ferner Konservierungsmittel, Riechstoffe, etc.

Fettsalben sind wasserfrei und enthalten als Grundlage vornehmlich Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffin, Vaseline und/oder flüssige Paraffine; überdies natürliche oder partial synthetische Fette wie z.B. Koksfettsäuretriglycerid, ferner: Fettsäurepartialester des Glycerins, wie z.B. die im Zusammenhang mit den Salben erwähnten, die Wasseraufnahmefähigkeit steigernden Fettalkohole, Emulgatoren und/oder Zusätze. Verwendung finden auch sog. «multi-functional Glucose Derivatives», wie z.B. Glucate® SS (Methyl-Glucose-Sesquisteat) und Glucamate® SSE-20 (PEG-20 Methyl-Glucose-Sesquisteat) von Amerchol, Edison, N.J.

Pasten sind Crèmes und Salben mit sekretabsorbierenden Puderbestandteilen, wie beispielsweise Metalloxide (etwa Titanoxid oder Zinkoxid), ferner Talk und/oder Aluminiumsilikate, welche die Aufgabe haben, vorhandene Feuchtigkeit oder Sekrete zu binden.

Schäume werden aus Druckbehältern verabreicht und sind in Aerosolform vorliegende Öl-in-Wasser-Emulsionen der erfindungsgemässen, spontan dispergierbaren Konzentrate, wobei halogenierte Kohlenwasserstoffe (wie z.B. Chlorfluorniederalkane: etwa Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluoräthan) als Treibmittel verwendet werden. Dazu kommen gegebenenfalls die üblichen Zusätze wie Konservierungsmittel, usw.

VERFAHRENBEISPIELE zur Herstellung der erfindungsgemässen DL- α -Liponsäure-Ester

1. Herstellung von DL- α -Liponsäure-Cholecalciferylester

Zu 200 mg DL- α -Liponsäure in 30 ml Toluol tropft man bei 10°C 200 mg Oxalylchlorid in 30 ml Toluol. Die Reaktionslösung wird bei 20°C 24 Stunden stehen gelassen. Anschliessend werden unter Vakuum 30 ml Toluol und das überschüssige Oxalylchlorid abdestilliert und dann 300 mg Cholecalciferol (Cholecalciferol; D₃), sowie 50 mg Dimethylformamid zugesetzt. Nach 2-stündigem Erhitzen bei 70°C wird das Lösungsmittel mittels Vakuumdestillation entfernt.

Der Rückstand wird auf einer Silicagelsäule mit n-Hexan/Essigester (80:20) als Eluiermittel chromatographiert. Man erhält den DL- α -Liponsäure-Cholecalciferylester mit einem Brechungsindex (BI) n_D^{20} 1.51 932 und einer UV-Absorption λ_{max} bei 369,6 nm.

IR	2935 cm ⁻¹	ν (CH)
	1727 cm ⁻¹	ν (C=O) Ester
	1461 cm ⁻¹	δ (CH)
	1371 cm ⁻¹	δ (CH ₃)
	1181 cm ⁻¹	ν (C–O) Ester

Auf entsprechende Weise werden auch folgende Verbindungen der Formel (I) hergestellt:

DL- α -Liponsäure-Citronellylester	BI	1,50 130
DL- α -Liponsäure-Phytylester	BI	1,47 346
DL- α -Liponsäure-Calciferylester (D ₂)	BI	1,49 520
DL- α -Liponsäure-Ergosterylester	UV	λ_{max} 272,4 nm

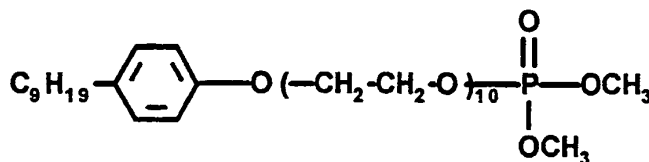
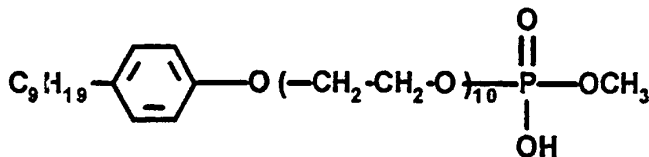
N.B. BI = Brechungsindex gemessen auf dem DUR-Refraktometer Schmidt + Haensch, Berlin

UV-Spektren gemessen auf dem Spektrophotometer Shimadzu UV-160A

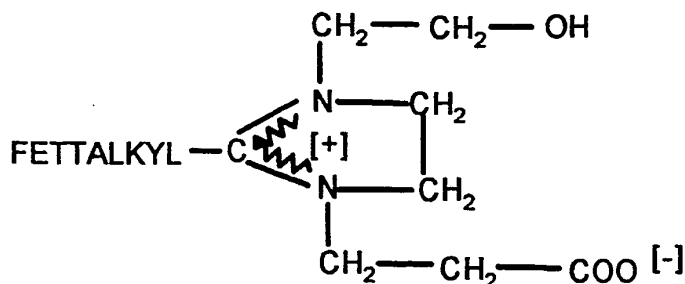
IR = Infrarot-Spektren gemessen auf dem Spektrometer Perkin-Elmer 983G.

Zusammensetzungsbeispiele für erfindungsgemässe, spontan dispergierbare Mittel, welche als antitumorale Wirkstoffe neue DL- α -Liponsäureester der Formel (I) enthalten:

- a) 2,5 bis 25 Gew.-% eines oder mehrerer DL- α -Liponsäureester der Formel (I)
 5 0,1 bis 40 Gew.-% Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat oder Miglyol® 812 (Dynamit Nobel)
 20 bis 45 Gew.-% Diphasol® 3873 (CIBA-GEIGY), bzw. des identischen Produktes Sermul EA 188 (SERVO)
 20 bis 45 Gew.-% Invadin® JFC 800% (CIBA-GEIGY)
 0 bis 50 Gew.-% multifunktionelle Glucose-Derivate wie Glucate® SS und Glucamate® SSE-20 (Amerchol)
 10 b) 2,5 bis 25 Gew.-% eines oder mehrerer DL- α -Liponsäureester der Formel (I)
 0,1 bis 40 Gew.-% Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat oder Miglyol® 812 (Dynamit Nobel)
 20 bis 45 Gew.-% Invadin® JFC 800% (CIBA-GEIGY)
 20 bis 45 Gew.-% SOPROPHOR® FL (Rhône-Poulenc)
 15 0 bis 50 Gew.-% multifunktionelle Glucose-Derivate wie Glucate® SS und Glucamate® SSE-20 (Amerchol)
 Miglyol® 812-Neutralöl ist ein Neutralöl (Oleum neutrale) der Firma Dynamit Nobel, das einem gemischtsäurigen Triglycerid der fraktionierten Kokosfettsäuren C₈ bis C₁₀ entspricht.
 Diphasol® 3873 = Sermul® EA 188 ist ein Mischemulgator, bestehend aus je 50% der beiden Verbindungen mit den Formeln:



- c) 2,5 bis 25 Gew.-% eines oder mehrerer DL- α -Liponsäureester der Formel (I)
 0,1 bis 40 Gew.-% Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat oder Miglyol® 812 (Dynamit Nobel)
 20 bis 60 Gew.-% Invadin® ID JFC 800% (CIBA-GEIGY)
 20 bis 40 Gew.-% Amphonyl® CAA, bzw. CA-AA (Oranienburger Chemikalien A.G., bzw. Christ A.G., Aesch/BL)
 45 Invadin® JFC 800% (CIBA-GEIGY) ist ein tert. Octylphenylpolyoxyäthylenaether mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen.
 Soprophor® FL (Rhône-Poulenc) ist ein Tristyrylphenolpolyoxyäthylen-18mono/dimethyl-Phosphorsäureester.
 Amphonyl® CAA, bzw. CA-AA (Oranienburger Chemikalien A.G.) ist ein amphoterer, salz- und wasserfreies Imidazolderivat auf Basis von Cocosfettsäuren mit Formel:

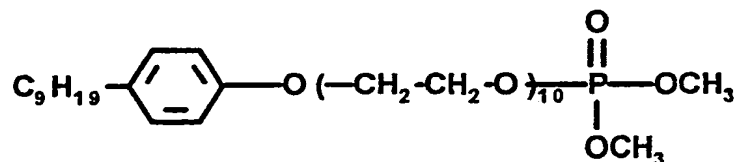
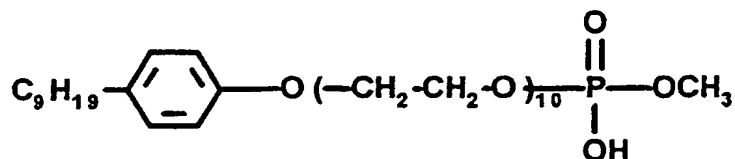


ZUSAMMENSETZUNGSBEISPIELE von erfindungsgemässen, spontan dispergierbaren KONZENTRATEN mit den neuen biotensiden Estern der Formel (I) als Lösungsvermittler, bzw. Hydrotrope (Coemulgatoren).

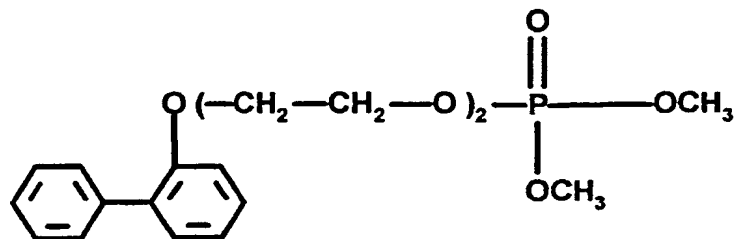
a) 0,5 bis 30 Gew.-% eines oder mehrerer pharmazeutischer oder kosmetischer Wirkstoffe
1 bis 40 Gew.-% eines oder mehrerer der erfindungsgemässen biotensiden Ester der Formel (I)
0 bis 45 Gew.-% eines Phosphorsäureester-Tensides, wie z.B. DIPHASOL® 3873 (CIBA-GEIGY), bzw. SERMUL® EA 188 (SERVO), Tensid 508 (CIBA-GEIGY), ZEROSTAT® AN oder AT (CIBA-GEIGY), TINOVETIN® JU (CIBA-GEIGY), SOPROPHOR® FL (Rhône-Poulenc) 5 bis 90 Gew.-% INVADIN® JFC 800% (CIBA-GEIGY)

Invadin® JFC 800% (CIBA-GEIGY) ist ein pharmaverträglicher tert. Octylphenyl-polyoxyäthylenaether mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen.

Diphasol® 3873 (CIBA-GEIGY), bzw. das identische Sermul® EA 188 (SERVO) ist ein Mischemulgator, bestehend aus je 50% der beiden Verbindungen mit den Formeln:

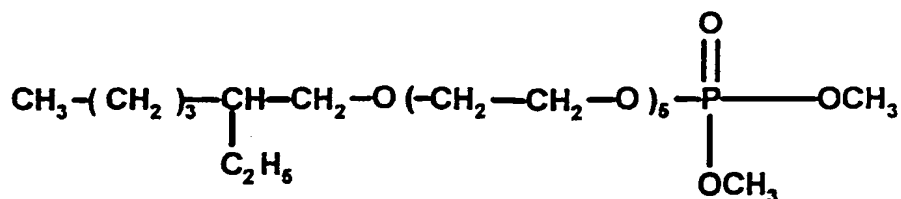


Tensid 508 (CIBA-GEIGY) ist ein Emulgator der Formel:



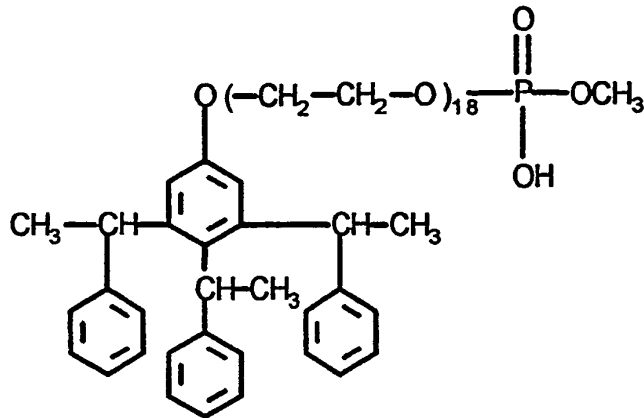
(Tensid 508, CIBA-GEIGY);

Tinovetin® JU (CIBA-GEIGY), ist ein Hydroxybiphenyl-10-Ethoxy-Phosphorsäureester;
ZeroStat® AT (CIBA-GEIGY) ist ein Butyl-mono-4-Ethoxy-Phosphorsäureester;
ZeroStat® AN (CIBA-GEIGY) ist ein Emulgator der Formel:

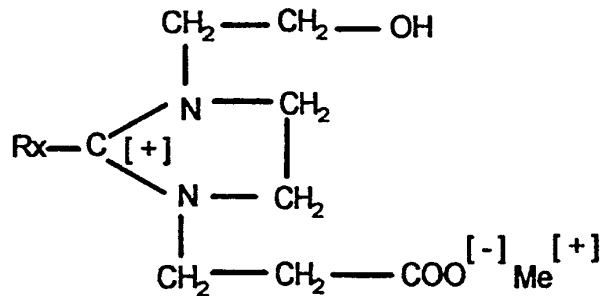


(ZeroStat® AN, CIBA-GEIGY)

Soprophor® FL (Rhône-Poulenc) ist ein Tristyrilphenol-polyoxyäthylen 18-phosphorsäureester der Formel:



b) 0,5 bis 30 Gew.-% eines oder mehrerer pharmazeutischer oder kosmetischer Wirkstoffe
 1 bis 40 Gew.-% eines oder mehrerer der erfindungsgemässen biotensiden Ester der Formel (I)
 0 bis 45 Gew.-% einer Betainverbindung, d.h. eines amphoteren, salz- und wasserfreien Imidazolderivates der Formel



worin Me^[+] für Wasserstoff, Alkali- und Erdalkaliatome und R_x für C₁- bis C₃₂-Alkyl oder C₂- bis C₃₂-Alkenylgruppen stehen, wobei als Beispiel ausdrücklich das Amphonyl® CAA (Oranienburger Chemikalien A.G.) genannt sei. [Imidazolderivat auf Basis von Cocosfettsäuren].

c) 10 Gew.-% eines öligen Wirkstoffes, ausgewählt aus den Aufzählungen auf Seiten 8ff. und 12ff., wie z.B. 10-Undecenyl-Ergocalciferol-Ester
 20 Gew.-% eines erfindungsgemässen biotensiden Esters der Formel (I)
 35 Gew.-% Invadin® JFC 800%
 35 Gew.-% Diphasol® 3873

d) 5 Gew.-% eines kristallinen Wirkstoffes, ausgewählt aus den Aufzählungen auf Seiten 8ff. und 12ff., wie z.B. 10-Undecenyl-3-Ergosterylester
 15 Gew.-% eines erfindungsgemässen biotensiden Esters der Formel (I)
 40 Gew.-% Invadin® JFC 800%
 40 Gew.-% Soprophor® FL oder Amphonyl® C-AA

Beispiel für die pharmazeutische Herstellung eines Systempräparates mit erfindungsgemässen Konzentrationen in der Form von «multiple units».

a) Granulierung

Metolose® 90 SH-4000 (Shin-Etsu Chemical)	90.0 g
Avicel® PH-101	80.3 g
Erfindungsgemässes KONZENTRAT	139.4 g
Aerosil® 200	80.3 g
Σ	390.0 g

Granulieren/formen im Schnellmixer oder im Rotationsbett unter Zusatz von 110 g Äthanol, brechen, sieben 18 bis 42 mesh, trocknen 24 h bei 40°C.

b) MSR- und RETARD-Ausrüstung im Rotationsbett mit AQOAT® AS-HG (Shin-Etsu Chemical) und Talk

c) Zusammensetzung fertiges Granulat/bzw. fertige Micropellets

Kernmaterial	44%
Erfindungsgemässes KONZENTRAT	25%
MSR-Beschichtung	31%
Σ	100%

N.B.: MSR = Magensaft-Resistenz. Die Pellets/Granulate gemäss a) können auch ohne Befüllung unmittelbar in Kapseln abgefüllt werden, welche aus AQOAT™ (HPMC-AS-M oder HPMC-AS-N) hergestellt sind, mit Aceton/Ethanol 1:1 verschlossen werden und so die Funktionen der MSR und der verzögerten Abgabe (Retard) angemessen steuern.

BIOLOGISCHE PRÜFUNGEN

Die antitumorale Wirkung von spontan dispergierbaren Konzentraten mit Wirkstoffen gemäss dem Aufarbeitungsbeispiel wird anhand folgender Prüfungsergebnisse bestätigt:

In Vitro-Tests mit geeigneten Tumorzell-Linien

Es wurde ein biologisches Assay-System entwickelt, das mit Mikrotiterplatten und Verdünnungsreihen arbeitet. Angesetzt werden je 10^4 /ml Tumorzellen in Kulturmedium RPMI 1640 mit 10% fötalem Kalbserum inaktiviert (GIBCO); sie werden so undicht ausgesät, dass sie während des Assays wachsen können, in sog. nichtkonfluenten Monolayers. Die Probenzugabe erfolgt nach 6–24 Stunden, mit 100 μ l pro Reihe, die man im 1. Loch mit 100 μ l Medium versetzt. Davon wird die Hälfte entnommen und in das folgende Loch eingebracht, wieder mit 100 μ l Medium versetzt, usf. Es entsteht eine geometrische Verdünnungsreihe $n\frac{1}{2}$.

Die Proben werden im Plaque Assay während 3–5 Tagen bei 37°C mit 3½% CO₂ inkubiert. Anschliessend färben/fixieren mit 0,1% Kristallviolett (Fluka, Buchs) in einer Lösung von 70% Methanol, 1% Formaldehyd, 29% Wasser. Die Auswertung wird am Mikroskop vorgenommen; Vergrösserung 300fach. Man bestimmt die grösste cytotoxische Verdünnung. Die quantitative Auswertung lässt sich auch mittels Scanning und Absorptionsmessung am Spektrophotometer vornehmen.

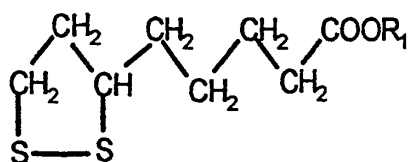
CYTOTOXIZITÄT

KONZENTRAT	Höchste cytotoxische Verdünnung 1:
DL- α -Liponsäure-(±)- β -CITRONELLYL-ESTER	2 560 000
DL- α -Liponsäure-PHYTYL-ESTER (cis- + trans-)	2 560 000
DL- α -Liponsäure-D ₂ -ESTER	1 280 000
DL- α -Liponsäure-D ₃ -ESTER	1 280 000
DL- α -Liponsäure-ERGOSTERYL-ESTER	1 280 000

Konzentration/Verdünnung: berechnet auf den Wirksubstanz-Gehalt Tumorzell-Linie: Py6, Virus-transformierte 3T3 Maus-Fibroblasten Inkubation: 72 h

Patentansprüche

1. Antitumorale und biotenside Ester der DL- α -Liponsäure mit Vitamin-D- und Vitamin-E-Verbindungen, sowie mit Ergosterol und mit speziellen Alkoholen, entsprechend der allgemeinen Formel (I)



(I)

worin R₁

Borneyl[endo-(1R)-1,7,7,-Trimethyl-bicyclo[2,2,1]heptan-2-yl]

Borneyl[endo-(1S)-1,7,7,-Trimethyl-bicyclo[2,2,1]heptan-2-yl]

Citronellyl[3,7-Dimethyl-6-octenyl-1-yl; β -Rhodinyl; 2,3-Dihydrogeranyl]

Farnesyl[3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-yl]

Geranyl[(E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-yl]

Menthyl[(1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexanyl]

Menthyl[(1R,2S,5S)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexanyl]

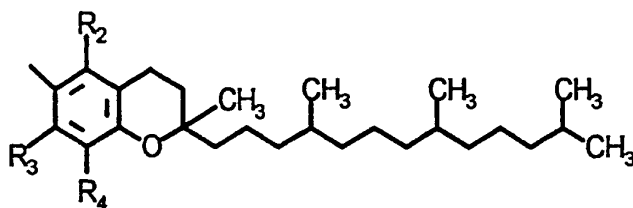
Myrtenyl[(1R)-6,6-Dimethyl-bicyclo[3,1,1]hept-2-en-2-methanyl; (1R)-2-Pinen-10-yl]

Phytyl[3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-yl]

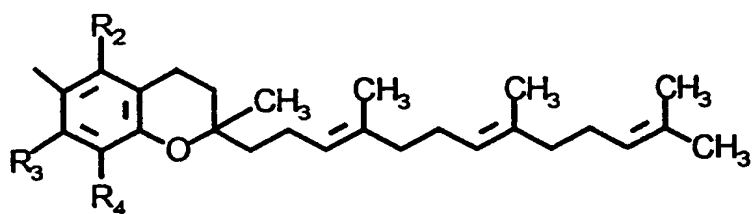
Isophytyl[3,7,11,15-Tetramethyl-1-hexadecen-1-yl]

Thymyl[2-Isopropyl-5-methyl-phenyl]

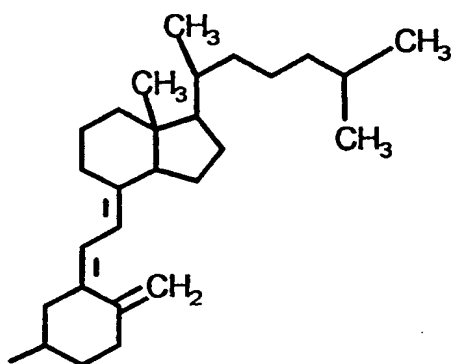
bedeutet oder für eines der Radikale der Formeln (II) bis (VIII) steht:



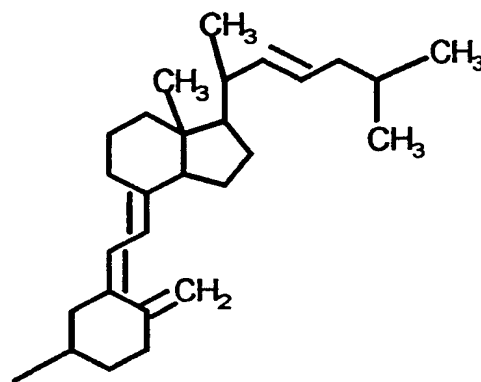
(II)



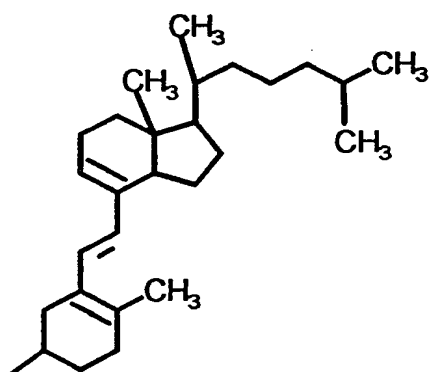
(III)



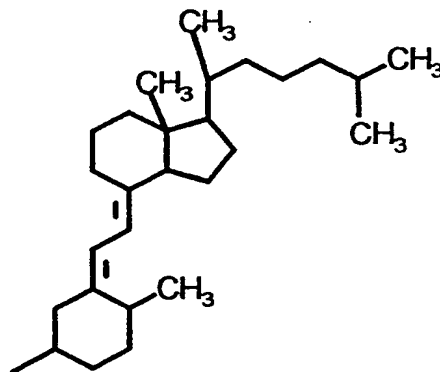
(IV)



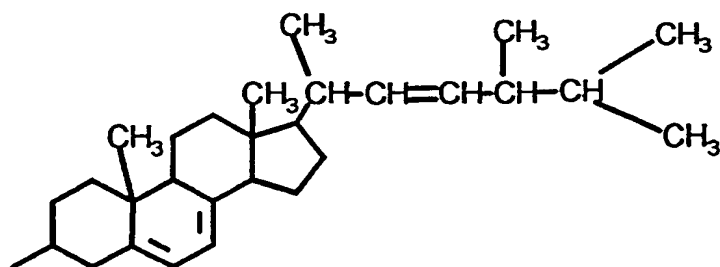
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)

worin in den Formeln (II) und (III) R_2 , R_3 und R_4 Wasserstoff oder Methyl bezeichnen.

2. Die folgenden Verbindungen gemäss Anspruch 1

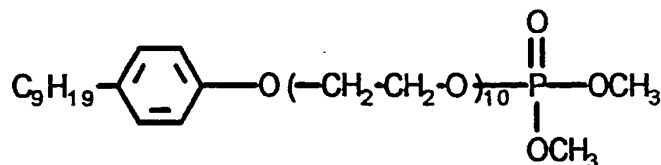
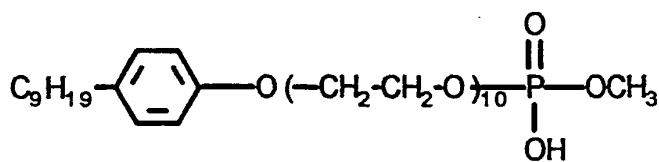
DL- α -Liponsäure-Borneylester
 DL- α -Liponsäure-Citronellylester
 DL- α -Liponsäure-Farnesylester
 DL- α -Liponsäure-Geranylester
 DL- α -Liponsäure-Menthylester
 DL- α -Liponsäure-Myrtenylester
 DL- α -Liponsäure-Phytylester
 DL- α -Liponsäure-Isophytylester
 DL- α -Liponsäure-Thymylester
 DL- α -Liponsäure-2-methyl-2(4,8,12-trimethyltridecyl)chroman-6-yl-ester
 DL- α -Liponsäure-Cholecalciferylester
 DL- α -Liponsäure-Ergocalciferylester
 DL- α -Liponsäure-Ergosterylester

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man zuerst die DL- α -Liponsäure mit einem Chlorierungs- oder Bromierungsmittel in das Chlorid, bzw. das Bromid überführt und anschliessend das entstandene Liponsäurechlorid, bzw. Bromid mit Borneol, Citronellol, Farnesol, Geraniol, Menthol, Myrtenol, Phytol, Isophytol, Thymol oder mit einer Vitamin-D- oder Vitamin-E-Verbindung oder mit Ergosterol bei einer Temperatur von 40 bis 120°C in einem indifferenten Lösungsmittel und in Gegenwart eines Katalysatoren umsetzt.

4. Spontan dispergierbares Konzentrat, dadurch gekennzeichnet, dass es 0,001 bis 25 Gew.-% einzelner DL- α -Liponsäureester der Formel (I), gemäss Anspruch 1, bzw. Kombinationen solcher Ester, sowie 0,1 bis 40 Gew.-% eines als Hydrotrop, bzw. Co-Emulgator dienenden, pharmaverträglichen Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches 0,1 bis 90 Gew.-% eines pharmaverträglichen Tensides oder Tensidgemisches 0 bis 10 Gew.-% eines Vitamins oder Provitamins 0 bis 10 Gew.-% einer freien Fett- oder Fruchtsäure oder einer Aminosäure und pharmazeutisch zugelassene Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel enthält.

5. Spontan dispergierbares Konzentrat, dadurch gekennzeichnet, dass es als Lösungsvermittler, bzw. als Hydrotrop 0,001 bis 50 Gew.-% einer Verbindung der Formel (I) gemäss Anspruch 1, bzw. Kombinationen solcher Verbindungen, sowie 0,001 bis 30 Gew.-% einzelner oder mehrerer pharmazeutischer oder kosmetischer Wirkstoffe 0,001 bis 90 Gew.-% eines pharmaverträglichen Tensides oder Tensidgemisches, 0 bis 10 Gew.-% eines Vitamins oder Provitamins 0 bis 10 Gew.-% einer freien Fett- oder Fruchtsäure oder einer Aminosäure und Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel enthält.

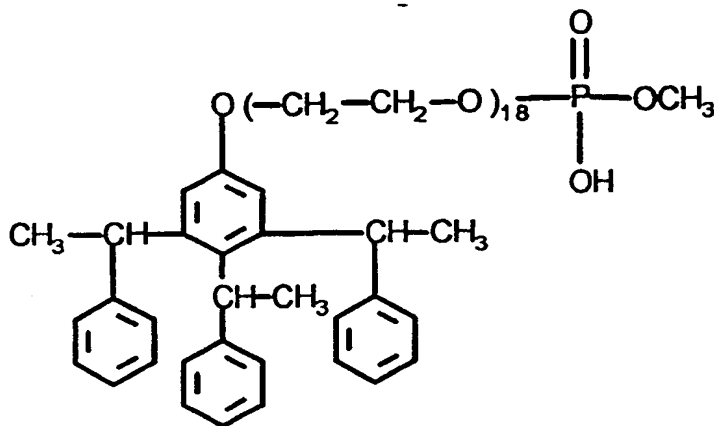
6. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass es 2,5 bis 25 Gew.-% eines oder mehrerer DL- α -Liponsäureester der Formel (I) gemäss Anspruch 1, sowie 0,1 bis 40 Gew.-% Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat oder Miglyol, 20 bis 40 Gew.-% eines Mischemulgators der Formeln



20 bis 40 Gew.-% tert. Octylphenylpolyoxyäthylenäther mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen, und 0 bis 50 Gew.-% eines multifunktionellen Glucose-Derivates enthält.

7. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es 1 bis 40 Gew.-% eines oder mehrerer der erfindungsgemässen, biotensiden Ester der Formel (I) gemäss Anspruch 1, sowie

0,5 bis 30 Gew.-% eines oder mehrerer pharmazeutischer oder kosmetischer Wirkstoffe
0 bis 45 Gew.-% eines Emulgators der Formel

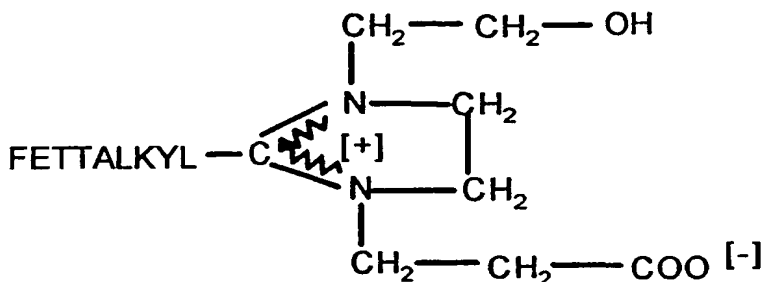


und

5 bis 90 Gew.-% tert. Octylphenylpolyoxyäthylenäther mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen enthält.

8. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäss Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es 1 bis 40 Gew.-% DL- α -Liponsäure-Citronellylester, DL- α -Liponsäure-Farnesylester, DL- α -Liponsäure-Geranylester oder DL- α -Liponsäure-Phytylester und 0,5 bis 30 Gew.-% DL- α -Liponsäure-Ergosterylester, DL- α -Liponsäure-Cholecalciferylester oder DL- α -Liponsäure-Ergocalcifylester

0 bis 45 Gew.-% des Emulgators der Formel



und

0 bis 90 Gew.-% tert. Octylphenylpolyoxyäthylenäther mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen enthält.

9. Therapeutisches Systempräparat, welches 1 bis 95% eines spontan dispergierbaren Konzentrates gemäss einem der Ansprüche 5 bis 8 enthält und welches in Dosis-Einheitsform als Micropellets, Granulat, Dragees, Suppositorien, Ampullen oder als Kapseln vorliegt.

10. Therapeutisches Systempräparat gemäss Anspruch 9, welches 44 Teile Kernmaterial für die Granulat-, bzw. Pelletbildung, 25 Teile eines erfindungsgemässen Konzentrates gemäss einem der Ansprüche 5 bis 8 und 31 Teile magensaftresistente und retardierende Beschichtung mit Hydroxylpropyl-Methylcellulose-Acetat-Succinat enthält oder welches aus 64 Teilen Kernmaterial für die Granulat-, bzw. Pelletbildung und 36 Teilen eines erfindungsgemässen Konzentrates gemäss einem der Ansprüche 5 bis 8 besteht und in pharmazeutisch geeignete Kapseln aus Hydroxylpropyl-Methylcellulose-Acetat-Succinat abgefüllt ist.

